

CADENA DE FRIO EN TERAPIAS BIOLOGICAS Y CITOSTATICOS

QF LOURDES CORNEJO NUÑEZ

TENDENCIAS BIOTECNOLOGICAS EN EL MERCADO FARMACEUTICO

Desde hace mas de una década el mercado farmacéutico ha variado ya no son solo los medicamentos tradicionales los que conocemos sino se han ido incorporando medicamentos innovadores, biotecnológicos o simplemente biológicos que representan en cifras mas allá de 84 billones de dólares según Se calcula que, en la actualidad, los fármacos biotecnológicos suponen alrededor del 20% del total de medicamentos que alcanzan el mercado y el 50% de los nuevos fármacos en desarrollo Referencia: IMS World Review 2009, Brasil. Es esta la tendencia el desarrollo de nuevos farmacos es este campo. CGCOF. Panorama de los Biofármacos en España. In: Punto Farmacológico nº 56; 2011.

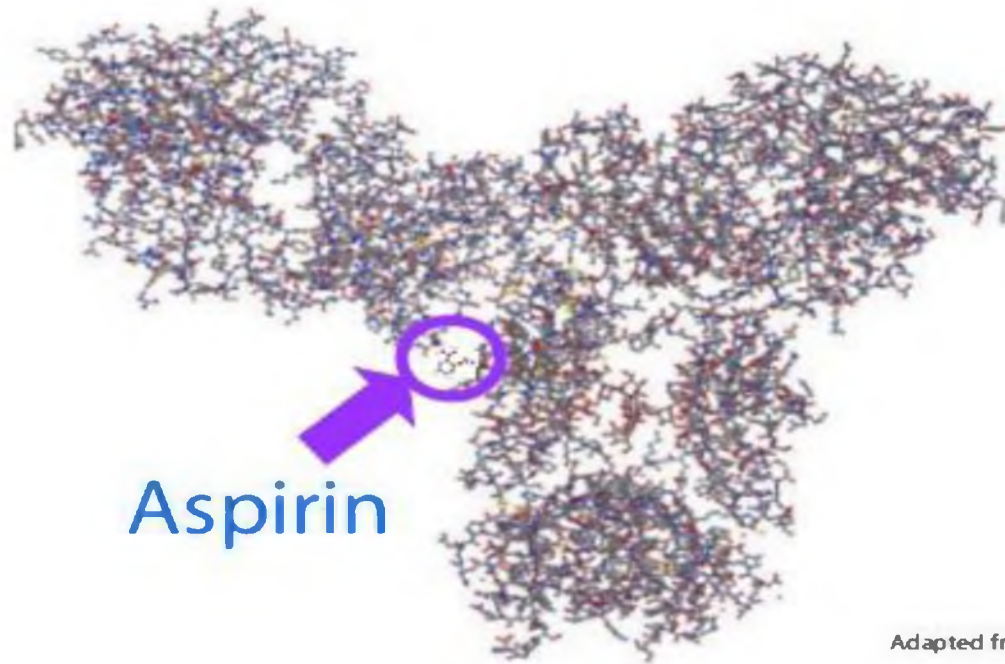
Este avance farmacoterapéutico ha supuesto de igual modo un gran cambio en las condiciones de conservación de los medicamentos sobre todo en los servicios de farmacia de los hospitales pues variaciones de temperatura pueden significar grandes cambios en la estructura cuali y cuantitativa del medicamento poniendo en riesgo su eficacia y seguridad con repercusiones clínicas y pérdidas económicas.

Medicamentos Biológicos (MB) o Biofármacos

- ▶ son aquellos en los que es necesaria la participación de organismos vivos o sus extractos (células, tejidos, fluidos) para producir el principio activo, y que se obtienen mediante procedimientos biotecnológicos a partir de ADN recombinante y procesos de hibridación, generalmente incorporando el material genético a organismos vivos (bacterias, hongos, etc.), lo que permitirá que estos organismos sinteticen un producto terapéutico concreto. Desde el punto de vista bioquímico estos fármacos son esencialmente cadenas polipeptídicas, proteínas o glucoproteínas, que formaran gracias a sus componentes proteicos y plegamientos , enormes estructuras tridimensionales y esto explica que durante todo el proceso de su producción sea preciso un control riguroso

Comparación entre Rituximab y Aspirina

Estructura 3D entre un Químico y un Anticuerpo Monoclonal



Adapted from: Steven Kozlowski, Director OBP, FDA

Diferencias entre Medicamentos Tradicionales y Fármacos Biotecnológicos

	FÁRMACOS TRADICIONALES	BIOFÁRMACOS
Obtención	Síntesis química	Participan organismos vivos (células, tejidos, etc.)
Proceso de producción	Controlado y pocos pasos críticos	Muchos pasos críticos
Estructura del compuesto	Simple, homogénea, bien caracterizada	Compleja, heterogénea y menos caracterizada
Peso molecular	Bajo (<1 kDa)	Alto (>50 kDa)
Grado de Inestabilidad	Menor	Mayor (depende de las células, cepa o cultivos empleados)
Mecanismo de acción	Generalmente específico	Variable o aún desconocido
Administración	Usualmente vía oral	Generalmente vía parenteral (subcutánea, intravenosa)
Riesgo de Inmunogenicidad	Menor	Mayor

Cadena de frío

Es el conjunto de acciones logísticas dirigidas a controlar la calidad de un bien, fresco o perecible, desde su extracción o fabricación hasta que llegue al consumidor final. Estas acciones se dan en el control de temperatura, de humedad, de aislamiento térmico, para impedir que se alteren las características naturales del bien, durante el transporte, trasbordo y distribución final.

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

- ▶ La eficacia de los medicamentos y su seguridad dependen entre otros factores de una correcta temperatura de almacenamiento. Su conservación incorrecta puede significar un riesgo elevado para la salud de los pacientes, además de un importante impacto económico.
- ▶ La estabilidad de los medicamentos puede verse comprometida por diversos factores ambientales, tales como la temperatura, la luz, la humedad, las radiaciones, los microorganismos, etc.

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

- ▶ La temperatura juega un papel crítico en el proceso de conservación de los medicamentos. Los cambios de la misma aceleran todos los procesos de degradación, produciéndose cambios físicos y químicos del medicamento.
- ▶ Pero el problema no solo implica al principio activo, sino también al material de acondicionamiento ya que su alteración puede disminuir su capacidad protectora sobre el medicamento
- ▶ Hay que tener en cuenta que la degradación química del medicamento lleva consigo una reducción del principio activo y por tanto supone una pérdida de eficacia terapéutica.
- ▶ También supone un riesgo para la salud, ya que en aquellos casos en que los productos de degradación son tóxicos puede verse comprometida la seguridad del paciente.

MEDICAMENTOS TERMOLABILES

- ▶ Son medicamentos que por su naturaleza requieren de unas características de conservación específicas ya que son **termolábiles**.
- ▶ Estos deben almacenarse entre un rango de temperatura muy estrecha (2–8 °C); Si el principio activo se expone por encima o por debajo de dicho rango puede disminuir o eliminar su actividad, y hacerles ineficaces, siendo por tanto necesario desechar el producto.
- ▶ Actualmente existen en el mercado farmacéutico una gran variedad de medicamentos de origen biotecnológico, en los cuales resulta crítico mantener la temperatura de conservación desde su fabricación industrial hasta el momento de ser administrados, para poder asegurar su estabilidad.

¿Qué propiedades del medicamento pueden verse afectadas cuando se someten a temperaturas más altas de las deseadas?

PROPIEDADES	CONSECUENCIAS
Químicas	Pueden producirse reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis, racemización, descarboxilación, polimerización, evaporación de disolventes, volatización de aceites esenciales y de destrucción de sustancias termolábiles (proteínas)
Físicas	Pueden alterarse algunas propiedades originales: apariencia, uniformidad, etc.,....
Terapéuticas	Pueden modificarse los efectos terapéuticos
Toxicológicas	Pueden ocurrir cambios en la toxicidad por formación de productos tóxicos


Causas de ruptura de cadena de frío

- ▶ Corte del sistema eléctrico y deficiencia en la conexión con el sistema de emergencia.
- ▶ Desconexión accidental de refrigerador de Almacén o de Farmacia o de enfermería.
- ▶ Desperfectos en las alarmas de las cámaras de refrigeración de la Farmacia
- ▶ Mal transporte del medicamento
- ▶ Mal uso de las cajas de transporte o embalajes de refrigeración
- ▶ Mal transporte del medicamento por parte del paciente

Cadena de frío



Importancia de la Cadena de Frio

- ▶ Asegura la calidad de los productos que se manejan, comercializan o dispensan según sea el caso.
 - ▶ Es parte de la Buenas Practicas de Manufactura, Almacenamiento o Dispensación
 - ▶ Es de cumplimiento obligatorio.
- 

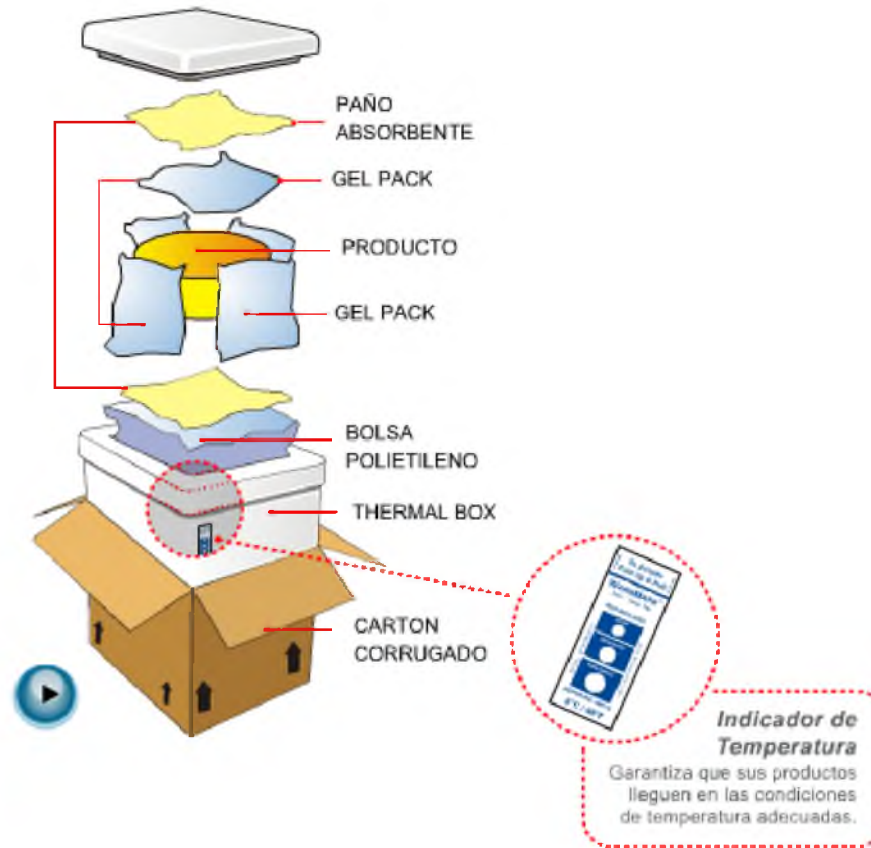
Objetivo de la Cadena de Frio

- ▶ Asegurar la correcta Dispensación, despacho, almacenamiento, conservación, de medicamentos termolábiles como los biológicos que requieren de temperatura especial entre 2 a 8 °C

Requisitos mínimos para conservación de cadena de Frio

- ▶ Refrigerador o cámara frigorífica con puerta horizontal (refrigerador domestico)
- ▶ Debe poseer termostato
- ▶ Debe estar alejado de una fuente de calor
- ▶ Ubicado a 15 cm de la pared y a 40 cm del techo para permitir circulación de aire.
- ▶ Uso exclusivo para conservación de medicamentos termolábiles
- ▶ Conectado a la red general y disponer de un sistema de energía que permita seguir su funcionamiento en caso de corte de luz.
- ▶ Disponer de botellas de agua o acumuladores de frio para preservar la temperatura en caso de avería o corte de luz
- ▶ Debe mantener la temperatura entre 2°C y 8°C

Procedimiento de empaque para cadena de frío



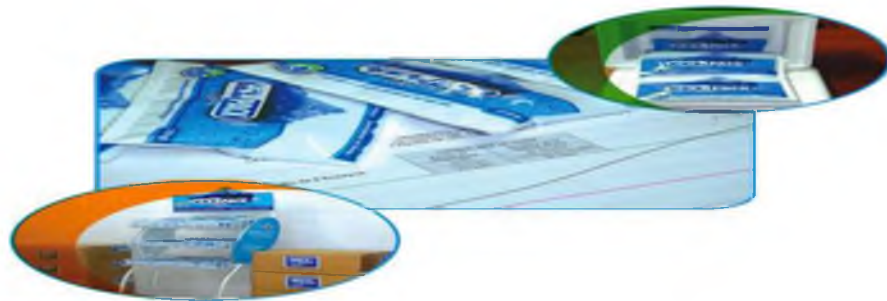
Unidades Refrigerantes

- ▶ Son elementos de material plástico rellenos de líquido refrigerante no tóxico cuya finalidad es mantener la temperatura baja durante el transporte del medicamento dentro de los contenedores o neveras portátiles, pueden refrigerar o congelar según sea lo que se necesite pueden ser Dry-ice, gelpacks, Ice-ponge, etc.



PRODUCTOS PARA CONSERVACION DE CADENA DE FRIO : Gel Pack

- **Gel Pack** es un polímero que en contacto con el agua potable sanitizada y otras sustancias, forma una masa viscosa, por esa razón puede aportar más tiempo de frío que el hielo para mantener baja temperatura. Después de usarse puede ser colocado nuevamente a congelarse y así usarlo repetidamente.
- La bolsa del Gel es un bilaminado de polietileno, con aditivo EVA (etilenvinilacetato) que resiste las bajas temperaturas de congelación sin que el plástico se quiebre y/o se rompa. Adicionalmente, la impresión de la bolsa es interna, garantizando que las tintas nunca entren en contacto con los productos que se transportan. El envasado es automático en una línea de acero inoxidable. Tiene elementos de trazabilidad como el número de lote, fecha de producción y código de barras.



PRODUCTOS PARA CONSERVACION DE CADENA DE FRIO : Caja térmica de poliestireno expandible

- deben cumplir con los estándares de transporte y sirven como un excelente escudo contra las excursiones de temperatura en el transporte de productos en cadena de frío. Mantienen el principio de estanqueidad en su interior evitando que el aire caliente del exterior ingrese al producto embalado, y que se fugue el aire frío; aumentando de esta manera la eficiencia de frío del embalaje.
- Son de color blanco total – color característico de limpieza e higiene. Es de notar que las cajas fabricadas con material reciclado se camuflan con pintas a colores o con tintes y no son recomendables pues no guardan la característica de estanqueidad, siendo esto fácilmente comprobado al colocar agua en su interior y notando como ésta se empieza a filtrar hacia afuera luego de cierto tiempo



Contenedores isotérmicos o neveras portátiles

Son usados para el transporte y almacenamiento de los medicamentos termolábiles. Están cubiertos de material aislante como poliuretano o poliestireno (tecnopor) y cierre hermético que permite el mantenimiento de la temperatura. Deben ir provistos de unidades refrigerantes que previamente se habrán congelado. Los medicamentos solo podrán mantenerse durante 72 horas siempre y cuando se cambien los refrigerantes cada 12 horas



Neveras portátiles y caja isotérmicas para el transporte de pequeñas cantidades de vacunas.

Paños Absorbentes

- La condensación del aire caliente en el interior de las cajas producido por el efecto de la transferencia térmica entre el Gel y el producto embalado, origina un drenaje de líquidos que al permanecer en contacto directo con la carga, la descompone, produciéndose también el caso del deterioro de los envases primarios de cajas de cartón de vacunas o productos farmacéutico. Los **paños absorbentes** capturan ese drenaje de líquidos, manteniendo la carga siempre seca y a los envases primarios de los productos con una apariencia intacta. El paño absorbente retiene distintos volúmenes de líquidos, dependiendo de sus dimensiones y peso.
- Son elaborados en tela no tejida, termo sellada, color blanco, textura rugosa, que permite una rápida absorción de líquidos.



Registrador de temperatura

Es un gran adelanto tecnológico en la mitigación del riesgo de la cadena de frío. Sin violar la integridad del empaque del medicamento puede medir, analizar, documentar y confirmar que la temperatura está dentro de las tolerancias aceptables durante el transporte y el almacenamiento, su sensibilidad es de 0.5°C, es pequeño y permite guardar gran cantidad de datos, los que luego puede descargar en Excel Ej. Data Logger termómetro electrónico que registra la temperatura.



Transporte	Fecha de salida	Hora de salida	Fecha de llegada	Hora de llegada	TCM	T° MEDIA	TCM-TMED	T° MAX	T° MIN	HR MEDIA %	HR MIN %	HR MAX %
1	26/01/2011	11:14	29/01/2011	16:49	19,41	7,97	11,44	24,80	3,70	38,02	22,40	53,00
2	09/02/2011	11:05	12/02/2011	22:15	19,01	10,89	8,12	24,50	2,00	32,54	21,40	41,60
3	23/02/2011	10:57	25/02/2011	11:07	14,44	11,82	2,62	18,10	8,00	49,85	45,80	58,40
4	09/03/2011	11:24	11/03/2011	11:34	21,76	14,29	7,47	27,20	6,20	45,88	39,10	63,70
5	28/03/2011	11:22	30/03/2011	12:02	19,41	15,80	3,61	24,00	9,60	54,71	47,20	77,20
6	13/04/2011	10:57	16/04/2011	11:07	29,38	21,94	7,44	34,90	15,00	43,91	34,50	60,60
7	22/06/2011	10:46	24/06/2011	11:36	30,53	27,32	3,21	34,70	23,10	37,48	31,60	51,00
8	11/07/2011	12:44	18/07/2011	13:14	24,58	24,06	0,52	27,00	21,30	30,19	18,90	58,10
9	19/07/2011	12:17	26/07/2011	12:07	24,87	24,16	0,71	27,50	21,20	35,17	29,50	42,90
10	25/08/2011	10:12	26/08/2011	12:02	20,52	19,29	1,23	23,40	16,30	43,28	39,00	54,80
11	08/09/2011	10:12	11/09/2011	13:32	29,52	25,45	4,07	34,20	20,10	29,22	13,10	43,40
12	27/09/2011	10:41	28/09/2011	11:01	20,29	18,26	2,03	23,20	16,00	35,75	32,40	47,20
13	11/10/2011	10:23	12/10/2011	13:03	25,64	22,62	3,02	29,30	19,60	38,11	31,80	53,20
14	26/10/2011	10:57	29/10/2011	12:07	19,42	18,24	1,18	22,90	13,70	40,03	33,20	53,90
15	23/11/2011	11:01	26/11/2011	21:01	20,83	10,79	10,04	26,30	4,70	50,33	45,80	76,60
16	07/12/2011	11:06	10/12/2011	15:06	17,69	12,00	5,69	22,70	5,10	44,70	31,60	57,60
17	17/01/2012	11:09	19/01/2012	18:09	15,51	10,98	4,53	20,00	5,80	36,93	31,40	56,60
18	07/02/2012	10:39	10/02/2012	19:39	17,41	13,45	3,96	22,80	1,00	34,09	27,50	63,30

Transporte en cadena de frío

- ▶ El transporte refrigerado es una necesidad real .La demanda parte de una condición insegura del transporte de medicinas, vacunas, reactivos, muestras biológicas, etc. que siendo debidamente acondicionadas en plantas de proceso, operadores logísticos o distribuidores, salen a circulación en vehículos convencionales sin ninguna medida de control o monitoreo que respalde y valide el procedimiento de control de calidad establecido por las casas matrices donde fabricaron el producto.



TRANSPORTE:

Hay que evitar el contacto directo de los productos con los acumuladores para evitar la congelación.

Para ello es necesario estabilizar los paquetes refrigerantes a Tº ambiente hasta que desaparezca la escarcha que pudiese haberse formado al exterior del paquete en el congelador.

Los productos fotosensibles deberán protegerse de la luz.



NORMAS PARA EL ALMACENAJE EN CADENA DE FRIO

- ▶ **UBICACIÓN:** Al colocar los medicamentos termolábiles en la cámara, nevera o frigorífico, deberán de tenerse en cuenta tres aspectos: termoestabilidad (rango de temperaturas que requiere), accesibilidad (fácil ubicación) y caducidad (el que vence primero más próximo a la puerta).
- ▶ **SEÑALIZACION:** Plano o croquis en la parte externa de la cámara frigorífica, nevera o refrigeradora, facilitar su localización, evitar aperturas innecesarias y limitar el tiempo de éstas. En el interior de la cámara, también se debe de señalizarse los estantes o las zonas de almacenaje indicando: el tipo de medicamento, el laboratorio, el lote, la caducidad y el número de dosis almacenados.

UTILIZACION DEL FRIGORIFICO – PRECAUCION

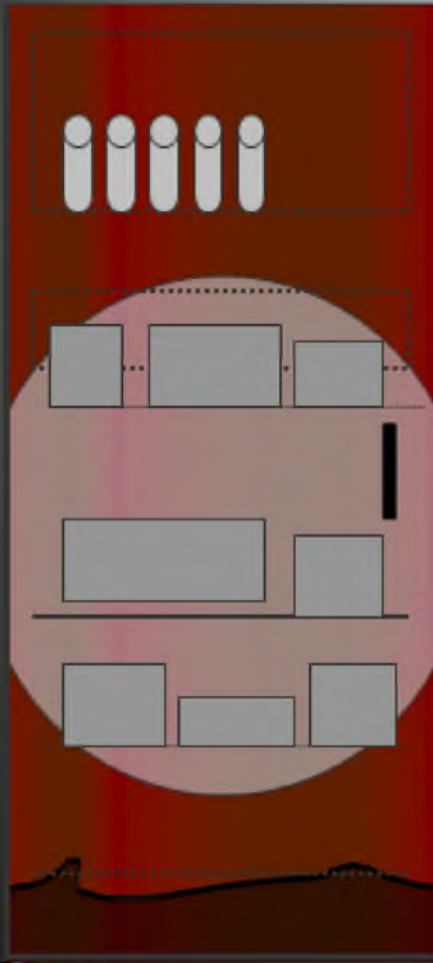


El refrigerador solo debe abrirse para sacar los productos necesarios y verificar la temperatura.

Debería abrirse solo dos veces en el día, debido a que, cada vez que se abre, se altera la temperatura interior:

Con 30 segundos de apertura de la puerta, tarda una hora en restablecerse la temperatura de 2° a 8° C.

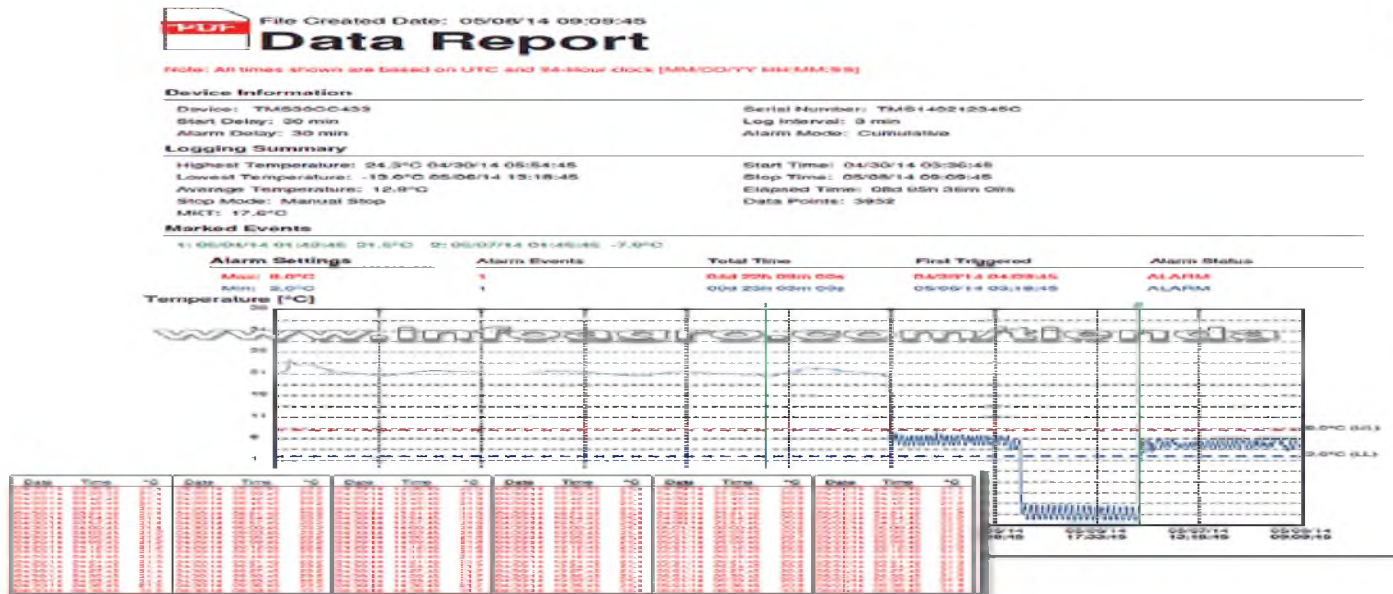
UTILIZACION DEL FRIGORIFICO – COLOCACION DE LOS PRODUCTOS



- ▶ Se colocaran en los Estantes centrales del Frigorífico y sin tocar las paredes.
- ▶ No deben almacenarse en la puerta ni en el Congelador.
- ▶ No almacenar otro tipo de Material (comida, Bebidas, material Radioactivo, etc.)
- ▶ Controlar la temperatura por lo menos 2 veces al día

Trazabilidad Termica

- ▶ Se encuentran en el mercado indicadores registradores de temperatura, con alarmas y emisores y hasta que viran de color al sobre pasar una determinada temperatura



ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS ONCOLOGICOS TERMOLÁBILES A T° AMBIENTE

Nombre comercial	Principio activo	Información	Laboratorio	Inf. Env. Laboratorio
Erbix 2 mg/ml 1 vial 50 ml	Cetuximab	Estable durante 20 horas a Tª = +25°C No congelar	Merck Farma Química	11/5/2004
Gliadel 7,7 mg 8 implantes	Carmustina	Conservar en congelador a -20°C Si los sobres exteriores no han sido abiertos: estable durante 6 horas a Tª < +22°C (una vez transcurrido este tiempo desechar	Pensa	27/05/2004
Herceptin 440 mg 1 vial	Trastuzumab	Estable durante 30 horas a Tª = +30°C	Roche Farma	13/04/2004
Mabthera 500 mg 1 vial 50 ml	Rituximab	Estable durante 18 días a Tª no superior a +30°C	Roche Farma	13/04/2004
Neupogen 300 mcg 1 jeringa precargada 0,5 ml	Filgrastim	Estable durante 1 semana a Tª < +30°C	Amgen	05/11/2002
Pharmacia 1 mg 1 vial 1 ml	Vincristina	Conservar entre +2°C y +8°C No congelar	Pharmacia Spain	14/06/2002
Roferon A 3 mill UI 6 jeringas precargadas	Interferón alfa-2a	Estable durante 7 días a Tª comprendida entre -6°C y +25°C No congelar	Roche Farma	13/04/2004

CONCLUSIONES

- ▶ **La cadena del frío de los medicamentos para uso humano es muy importante y debe estudiarse y reforzarse, evitando los puntos débiles para que no se produzca su rotura, por lo que es imprescindible considerar estos puntos ya tratados**
 - ▶ Trazabilidad
 - ▶ Aseguramiento de la Calidad
 - ▶ Procedimientos escritos
 - ▶ Buenas Practicas
- 